

Н.С. Морозова¹, А.А. Мамедов¹, О.Л. Морозова², Е.А. Масликова¹, А.А. Еловская¹

ИЗМЕНЕНИЯ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

¹Кафедра стоматологии детского возраста и ортодонтии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), ²кафедра патофизиологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), г. Москва, РФ



Среди лидирующих форм социально значимой патологии находится хроническая болезнь почек (ХБП), имеющая разнообразные причины возникновения и зачастую берущая начало в раннем детском возрасте. Факторы риска и причины развития ХБП у детей связаны с врожденными аномалиями развития мочевыводящих путей (МВП), сопровождающимися персистенцией хронической инфекции, расстройством уродинамики, ремоделированием почечного кровотока. Нарушение гомеостатических функций почек приводит к морфофункциональным изменениям различных органов и тканей, в т.ч. и зубочелюстной системы (ЗЧС). Рассмотрено негативное влияние ХБП на формирование челюстно-лицевой области у детей. Систематизированы данные о нарушении структур челюстных костей, височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) и его функции, о патологиях слизистой оболочки полости рта, болезнях пародонта, количественных и качественных изменениях слюны, дефектах твердых тканей зубов, обызвествлении пульпы на фоне данной патологии. Отсутствие целостного представления о механизмах развития аномалий ЗЧС у детей с повреждением почек затрудняет врачу-стоматологу проведение своевременной диагностики и сочетанной работы с врачами других специальностей, таких как педиатр и детский нефролог. Комплексный подход к ведению детей с ХБП позволил бы персонализировать тактику ведения пациентов и улучшить результаты лечения и реабилитации.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, повреждение почек, стоматологический статус, челюстно-лицевая область, дети.

Цит.: Н.С. Морозова, А.А. Мамедов, О.Л. Морозова, Е.А. Масликова, А.А. Еловская. Изменения зубочелюстной системы у детей с хронической болезнью почек. *Педиатрия*. 2018; 97 (5): 104–112.

N.S. Morozova¹, A.A. Mamedov¹, O.L. Morozova², E.A. Maslikova¹, A.A. Elovskaya¹

CHANGES IN THE DENTOALVEOLAR SYSTEM IN CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

¹Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University;
²Department of Pathophysiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Among the leading forms of socially significant pathology is chronic kidney disease (CKD), which has a variety of causes and often originates in early childhood. Risk factors and causes of CKD in children are associated with congenital anomalies in urinary tract (UT) development, accompanied by a persistent chronic infection, urodynamic disorder, remodeling of renal blood flow. Kidneys

Контактная информация:

Морозова Наталья Сергеевна – к.м.н., доц., зав. учебной частью кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ
Адрес: Россия, 119991 г. Москва, ул. Б. Пироговская, 19
Тел.: (903) 796-15-51, **E-mail:** kns74@bk.ru
 Статья поступила 10.04.18, принята к печати 20.06.18.

Contact Information:

Morozova Natalia Sergeevna – Ph.D., associate prof. head of educational part of the Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Address: Russia, 119991, Moscow, B. Pirogovskaya str., 19
Tel.: (903) 796-15-51, **E-mail:** kns74@bk.ru
 Received on Apr. 10, 2018, submitted for publication on Jun. 20, 2018.

homeostatic functions disorder causes morphofunctional changes in various organs and tissues, incl. dentoalveolar system (DAS). The negative effect of CKD on the formation of maxillofacial region in children is studied. The data on disorders of jaw bones structures, temporomandibular joint (TMJ) and its function, oral cavity mucous membrane pathology, periodontal diseases, quantitative and qualitative changes in saliva, the defects of teeth hard tissues, pulp calcification caused by this pathology are systematized. The lack of a holistic view of DAS abnormalities development mechanisms in children with kidney damage makes it difficult for the dentist to conduct a timely diagnosis and combine work with doctors of other specialties, such as a pediatrician and a pediatric nephrologist. An integrated approach to managing children with CKD would allow to personify patient management tactics and improve treatment and rehabilitation results.

Keywords: chronic kidney disease, kidney damage, dental status, maxillofacial area, children.

Quote: N.S. Morozova, A.A. Mamedov, O.L. Morozova, E.A. Maslikova, A.A. Elovskaya. Changes in the dentoalveolar system in children with chronic kidney disease. *Pediatrics*. 2018; 97 (5): 104–112.

Хроническая болезнь почек (ХБП) – это нозологическое понятие, характеризующееся структурным повреждением почек и/или снижением фильтрационной функции почек в течение 3 месяцев и более независимо от нозологического почечного диагноза, приводящего к развитию нефросклероза. ХБП классифицируется на основании причины (Cause), категории скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (GFR) и категории альбуминурии (Albuminuria) – классификация ПСА (CGA) [1].

В настоящее время ХБП замещает собой ранее распространенное понятие «хроническая почечная недостаточность», которое исключается из использования. Однако необходимо отметить, что в руководствах KDOQI и KDIGO присутствует термин «почечная недостаточность», включающий в себя 3–5-ю стадию ХБП [1].

Причинами ХБП у детей являются различные формы гломерулярных болезней (острый, быстро прогрессирующий, хронический, мембранозный гломерулонефрит и др.), тубулоинтерстициального поражения почек, в т.ч. и на фоне врожденных уродатий, осложненных персистенцией воспалительного процесса, и наследственных нефропатий (гипо- и дисплазия почек, поликистоз, нефронофтиз, цистиноз и др.) [2].

До настоящего времени диагностика начальных стадий ХБП (1 и 2), когда СКФ выше 60 мл/мин/1,73 м², затруднена [1]. Большинство диагностических подходов, используемых сегодня в уронефрологической практике, позволяет выявить лишь поздние этапы ХБП, когда функция почки уже значительно снижена. Отсроченная диагностика приводит к запоздалому началу лечения, когда пациенты находятся в группе риска развития широкого спектра осложнений, связанных в том числе и с зубо-челюстной системой (ЗЧС). Именно поэтому в клинической практике особую актуальность приобретает разработка новых высокоэффективных, малоинвазивных и доступных методов ранней диагностики и прогнозирования, лечения и профилактики ХБП, позволяющих существенно замедлить прогрессирование нефропатии, снизить риск развития осложнений и затраты на терапию.

Цель обзора – провести системный анализ изменений ЗЧС у детей всех возрастных групп с ХБП разной степени тяжести.

Стоит отметить, что ХБП может влиять на состояние ЗЧС как напрямую (уровень мочевины в слюне), так и опосредованно – через снижение общей и местной резистентности, нарушение минерального обмена, снижение выделения ростовых факторов, анемию и др. Очевидно, перечисленные изменения затрагивают многие системы организма, поэтому для таких пациентов важен комплексный подход специалистов различного профиля.

Минеральные и костные нарушения

Термин «Минеральные и костные нарушения, связанные с хронической болезнью почек» (ХБП-МКН) [3] существует для описания системного расстройства минерального и костного метаболизма в результате ХБП, которое может проявляться как одним, так и несколькими из следующих взаимозависимых компонентов: 1) отклонения в обмене кальция, фосфора, паратиреоидного гормона (ПТГ) и витамина D; 2) аномалии костного метаболизма (почечная остеодистрофия) и 3) кальцификация сосудов и мягких тканей [4].

Метаболизм фосфора (P) является ключевым элементом ХБП-МКН. Как только нарушается функция почек, их способность к экскреции P снижается, следовательно, возникает гиперфосфатемия. Благодаря повышению уровня фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) и увеличению вследствие этого фракционной экскреции P с мочой, концентрация P в крови длительно остается в нормальных пределах. Однако FGF-23 ингибирует 1-альфа-гидроксилазу и нарушает процесс гидроксилирования витамина D₂ (25-hydrocholecalciferol) до активного витамина D₃ (1,25-dihydrocholecalciferol) [5], что приводит в конечном итоге к сниженной абсорбции кальция в тонкой кишке и гипокальциемии. Последующая гипокальциемия индуцирует вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) с высвобождением ПТГ, что приводит к количественному увеличению активных остеокластов в кости с высвобождением скелетного кальция [6, 7].

В октябре 2005 г. на конференции Глобальной инициативы по улучшению исходов заболеваний почек (KDIGO) было введено понятие «Почечная остеодистрофия» (ПОД) [8]. Данный термин определяет изменения в морфологии костей,

связанных с ХБП, является ключевым элементом в триаде ХБП-МКН. ПОД включает в себя фиброзный остеит, остеомаляцию, адинамическую костную болезнь и смешанную остеодистрофию [9].

Вид ПОД можно определить по данным костной биопсии с помощью классификации TMV, где T – turnover, M – mineralization, V – volume [10]. Turnover (обмен) отражает скорость ремоделирования, которое представляет собой постепенную смену процессов резорбции и формирования кости; mineralization (минерализация) показывает, насколько хорошо коллаген кальцифицируется в течение фазы формирования кости; volume (объем) демонстрирует количество кости на единицу объема ткани.

При фиброзном остеите наблюдаются высокая скорость костного обмена, аномальная минерализация, нормальный объем кости, который может изменяться в ходе прогрессирования заболевания; остеомаляция характеризуется низкой скоростью ремоделирования с нарушенной минерализацией, в то время как объем может варьировать от малого до среднего в зависимости от степени тяжести и продолжительности процесса; адинамическая костная болезнь – низкой скоростью ремоделирования с нормальной минерализацией, но крайне малым объемом костной ткани; при смешанной остеодистрофии наблюдается сочетание изменений, характерных одновременно для остеомаляции и фиброзного остеита: высокая скорость костного обмена, нарушенная минерализация, но нормальный объем кости [11].

Смешанная остеодистрофия ранее наблюдалась в тех случаях, когда к уже имеющемуся фиброзу остеиту присоединялась алюминиевая остеодистрофия, но в силу того, что ныне в состав диализатов алюминий не входит, в настоящее время данная форма ПОД не встречается.

Исходя из этой классификации, ПОД можно разделить на две большие группы: ПОД с высокой скоростью костного обмена и ПОД с низкой скоростью костного обмена [12].

Почечная остеодистрофия с высокой скоростью костного обмена, также известная как фиброзный остеит [13], является результатом ВГПТ и характеризуется повышенной костной резорбцией и остеосинтезом, с преобладанием первой. Кортикальная кость поражена сильнее, чем губчатая. Наблюдается увеличение числа и активности остеокластов и остеобластов.

Самые ранние микроскопические доказательства остеокластического ответа на повышенный ПТГ точно описываются как «туннельная» резорбция, а первые рентгенологические изменения представлены интеркортикальной и субэндотелиальной резорбцией [14]. Остеобласты производят избыточное количество костного матрикса, в то время как минерализация в достаточной степени произойти не успевают. Таким образом, происходят уменьшение плотности костной ткани и образование пористой и крупнозернистой кости.

По мере прогрессирования заболевания возникает фиброз костного мозга. Этиология данного процесса остается неизвестной, но предполагается, что ввиду ХБП и почечной остеодистрофии с высокой скоростью костного обмена происходит нарушение Wnt-сигнального пути [15]. Wnt является одним из важнейших сигнальных путей в клетке, необходимым для нормального эмбрионального развития, дифференцировки и поддержания фенотипа стволовых клеток. Следовательно, при нарушении Wnt происходит и дезорганизация дифференцировки остео- и фибробластов, в результате чего в костном мозге аккумулируются коллаген-секретирующие клетки [16].

Одним из осложнений ПОД с высокой скоростью костного обмена является фиброзно-кистозный остеит, также известный как бурый опухоль (БО). Это доброкачественная опухоль, характеризующаяся наличием фиброзной стромы, содержащая многоядерные гигантские клетки и отложения гемосидерина [17]. БО чаще определяются на нижней челюсти и у лиц женского пола, обычно безболезненные, мягкие при пальпации, но иногда, ввиду локализации и размера образования, у пациентов наблюдаются дисфагия, затрудненное жевание и дыхание, парестезия губ, асимметрия лица [18].

Челюстно-лицевые проявления могут быть одними из первых проявлений ХБП-МКН [6]. Так, например, самым ранним рентгенологическим признаком вовлечения в процесс челюстей является резорбция кортикальной пластинки и впоследствии изменения структуры костных трабекул по типу «матовое стекло» или чуть более грубой – «соль и перец» [7].

Одним из редких проявлений ПОД с высокой скоростью костного обмена является уремический костный леонтиаз [19], клинически характеризующийся увеличением челюстей и скуловых дуг, расширением ноздрей, сплющиванием переносицы и увеличением межзубных промежутков, что придает лицу некоторое сходство с «мордой льва» [20]. Костный леонтиаз может сопровождаться такими симптомами, как головные боли, невралгии, расстройства зрения, обоняния, слуха, сужение носовых ходов. Гистологически определяется нерегулярные изогнутыми костные спиккулы, смешанные с фиброзной тканью. На рентгене выявляется симметричная гипертрофия челюстей с диффузным серповидно просвечивающим «туннелированием» в костном мозге и утонченной кортикальной пластинкой с нечеткой кортикомедуллярной дифференцировкой [21].

Почечная остеодистрофия с низкой скоростью костного обмена характеризуется уменьшением количества остеобластов и остеокластов, накоплением неминерализованной костного матрикса [22]. Существуют две формы данного состояния: остеомаляция и адинамическая остеодистрофия.

При остеомаляции (ОМ), также называемой почечным рахитом, скелет ослаблен, и у паци-

ентов с этим заболеванием наблюдаются деформации костей, которые могут сопровождаться болевыми ощущениями, переломами и скелетно-мышечными нарушениями. ОМ обусловлена задержкой в скорости костной минерализации, приводящей к накоплению избыточного неминерализованного остеоида [23].

В основе дефектной минерализации остеоида и, следовательно, развития ОМ у пациентов с ХБП могут лежать несколько механизмов: нарушение образования и созревания коллагена; ингибирование созревания аморфного фосфата.

При ОМ обнаружены аномалии в синтезе и созревании коллагена. Подобные нарушения приводят к дефекту образования поперечных связей цепей коллагена и могут влиять на минерализацию кости. Эти аномалии в метаболизме коллагена, скорее всего, связаны с дефицитом витамина D. Ингибирование созревания аморфного фосфата кальция до его кристаллической фазы является еще одним дефектом, участвующим в генезе ОМ. Содержание магния в костях этих пациентов увеличивается. Магний стабилизирует аморфный фосфат кальция и ингибирует его превращение в гидроксиапатит, что может помешать процессу нормальной минерализации [24].

Динамическая костная болезнь (АКБ) характеризуется низким числом остеобластов, в то время как количество остеокластов уменьшено или соответствует норме [25]. Скорость ремоделирования костей значительно снижается, а их поверхности становятся «гипоцеллюлярными» или полностью теряют клеточную активность, что приводит к увеличению частоты переломов и микроразрушений. Последние вызывают боль в костях [26].

Точные механизмы, лежащие в основе АКБ, не полностью выяснены. Она наблюдается у пациентов с почечной недостаточностью и до, и после лечения перитонеальным диализом или гемодиализом. Распространенность ее варьирует от 15 до 60%. Обнаружено, что чрезмерная активность парацитовидной железы при высоком потреблении кальция и/или введение активного витамина D для нормализации уровня ПТГ в крови могут быть факторами развития данного заболевания. АКБ также встречается после паратиреоидэктомии у пациентов с ХБП. Во всех этих клинических условиях уровень ПТГ в крови пониженный [27].

Проявлений ПОД с низкой скоростью костного обмена в челюстно-лицевой области (ЧЛЮ), связанных с ХБП, в изученной литературе не было обнаружено.

Изменения височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС)

Специфических изменений ВНЧС в изученной литературе не обнаружено, однако это не исключает вероятность того, что в нем могут развиваться те же осложнения, что и в других суставах при ХБП [28, 29]. Распространенными

осложнениями у пациентов на более поздних стадиях ХБП и находящихся на гемодиализе являются: А-бета-2-М-амилоидоз, кристаллические артропатии и патологические кальцификации. Вследствие этого мы можем наблюдать у пациентов с почечной недостаточностью развитие таких осложнений, как артрит, артропатии, периартрит, синовит, тендосиновит, бурсит, субхондральные костные кисты, суставные эрозии, патологический перелом костей, которые ведут к изменениям структур ВНЧС и, как следствие, его функций.

А-бета-2-М-амилоидоз – это осложнение, которое развивается у пациентов с ХБП в терминальной 5-й стадии, находящихся на хроническом гемодиализе, связанное с накоплением в организме амилоидных отложений, главным компонентом которых являются фибриллы бета-2-микроглобулина [30]. Отложения амилоида главным образом локализуются в остеоартикулярных структурах, что будет являться причиной хронической артропатии, с последующим развитием деструктивных изменений в костной ткани. Белком-предшественником при этой форме амилоидоза служит бета-2-микроглобулин, который является нормальным сывороточным белком и в норме присутствует в крови, моче, спинномозговой и синовиальной жидкостях. При нормальной функции почек его концентрация в крови составляет 1–2 мг/л. Этот белок фильтруется в клубочках почек и метаболизируется после реабсорбции в проксимальных канальцах. Ввиду сниженной почечной экскреции у пациентов с ХБП концентрация этого белка в крови возрастает, коррелируя с содержанием креатинина, однако максимальных значений, превышающих норму в 20–70 раз, она достигнет только через несколько лет проведения регулярного гемодиализа. Бета-2-микроглобулин плохо удаляется при проведении стандартного гемодиализа, что неизбежно приводит к развитию амилоидоза. Первые депозиты бета-2-М-амилоида обнаруживаются в синовиальной оболочке суставов уже через 1–2 года заместительной почечной терапии, клинические симптомы появляются через 7 и более лет терапии [31].

Основные особенности А-бета-2-М-амилоидоза – это субхондральные костные кисты или суставные эрозии, которые являются следствием замещения субхондральной кости амилоидными отложениями [32, 33]. Данный патологический процесс обусловлен двумя факторами. Во-первых, тем, что модифицированный бета-2-микроглобулин является мощным индуктором образования цитокинов (интерлейкины 1 и 6, фактор некроза опухоли альфа); во-вторых, стимуляцией остеокластов, которая приводит к деструктивной артропатии и резорбции кости [34]. Результатом активации цитокинового каскада является тяжелое синовиальное воспаление с привлечением макрофагов. Макрофагальная природа определяет высокий деструктивный потенциал воспаления в сино-

виальной оболочке с развитием костных эрозий и кист, рост которых обуславливает развитие патологических переломов костей [31].

Также было установлено, что при А-бета-2-М-амилоидозе отмечают поражение костей и периартикулярных тканей. Это связано с тем, что бета-2-микроглобулин обладает высокой коллагенсвязывающей активностью, возрастающей по мере увеличения его концентрации в крови [31].

Кальцийсодержащие кристаллы, такие как мононатриевый урат (МУН), дигидрат пирофосфата кальция (ПФК) и оксалат кальция (СаОХ) осаждаются как в суставах, так и вокруг них, что приводит к возникновению бурсита, тендосиновита, синовита и артрита у данных пациентов. Следует отметить, что случаи отложения кристаллов МУН и ПФК характерны для больных старшей возрастной категории [35–37], в то время как среди научных публикаций описаны случаи отложения кристаллов СаОХ в педиатрической практике [38].

Кристаллы оксалата кальция (СаОХ) преимущественно депонируются в почках, костях, коже и суставах пациентов с первичной или вторичной гипероксалурией, у пациентов с ХБП в терминальной 5-й стадии, находящихся на длительном диализе. Также встречаются в синовиальной жидкости, суставной сумке, хряще [39].

Оксалатно-кальциевая кристаллурия, или гипероксалурия – состояние организма, при котором происходит повышенное выделение с мочой солей щавелевой кислоты – оксалатов. Причины возникновения гипероксалурии разделяют на две основные группы: первичную и вторичную. Первичная гипероксалурия представляет собой группу генетических нарушений метаболизма глиоксиловой кислоты, которые характеризуются рецидивирующим уролитиазом или чрезвычайно прогрессирующим нефрокальцинозом, что приводит к развитию ХБП [38]. Данные нарушения приводят к эндогенному перепроизводству оксалата. Вторичная гипероксалурия может возникать при заболеваниях почек (пиелонефрит, гломерулонефрит и др.); расстройствах желудочно-кишечного тракта, связанных с мальабсорбцией жира и повышенной абсорбцией оксалата, поступающего с пищей.

Выделение большого количества оксалата с мочой приводит к снижению почечной экскреции. Как только СКФ снижается до менее 30–40 мл/мин/1,73 м², почечная экскреция не может полностью исключить оксалатную нагрузку, и уровни оксалатов плазмы быстро растут. Когда уровень перенасыщения оксалата кальция в плазме превышает точку спонтанной кристаллизации, оксалат кальция начинает осаждаться по всему телу. Данное состояние и называется оксалозом [28]. Отложение кристаллов кальция оксалата (СаОх) и системный оксалоз редко встречаются у детей с ХБП – чаще у детей с первичной гипероксалурией [38].

Клинические и рентгенографические проявления осадения кристаллов оксалата кальция, наблюдаемые в синовиальной оболочке, сухожилиях, суставном хряще и кости, схожи с подагрой и псевдоподагрой. Однако существуют определенные особенности. Они включают в себя полиартикулярную боль при остром или хроническом микрокристаллическом артрите, острую и хроническую артропатию с хондрокальцинозом, деструктивную артропатию, кальцификацию оболочек сухожилий сгибателей и кальцифицированный бурсит локтевого сустава. Кроме того, были описаны отложения вокруг суставов и сухожилий, мягкотканые опухолеподобные отложения кальция [39].

Изменения зубов

У детей с ХБП встречаются такие аномалии, как раннее выпадение молочных и преждевременное прорезывание постоянных зубов, нарушение прикуса, изменение структуры зубных тканей, повышенная чувствительность и патологическая подвижность, вплоть до потери зубов [17].

Гипоплазия эмали, наиболее часто наблюдаемая у пациентов с ХБП, объясняется образованием недостаточно сформированной эмали в результате разрушения амелобластов [40]. К факторам, вызывающим этот процесс, относят гипокальциемию, снижение уровня активного витамина D и увеличение уровней фосфора и ПТГ в крови. Гипоплазия эмали у детей с ранней стадией ХБП обычно наблюдается в виде белых или коричневых дисколоритов; по мере прогрессирования – в виде ямок, канавок или полного отсутствия эмали. Частота заболеваемости варьирует от 15 до 83% в зависимости от расовых, этнических, нутриционных и социально-экономических особенностей семьи ребенка [41].

Кроме того, у пациентов ХБП возникает оссификация пульпы [42], что приводит к облитерации полости зуба и корневых каналов и ингибированию формирования заместительного дентина. Данный факт следует учитывать при стоматологическом лечении больных с патологией почек. Оссификация пульпы связана с недостатком у них мезенхимальных стволовых клеток, которые ингибируют Wnt-сигнальный путь посредством секреции белка dickkopf-1 (Dkk-1) [43]. Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG – ключевое звено гомеостаза костной ткани, непосредственно регулирующее дифференцировку остеокластов и остеолит. Dkk-1 и RANKL противодействуют друг другу, и баланс между ними определяет, какой из процессов будет происходить: резорбция или остеосинтез. При ингибировании Dkk-1 уровень сывороточного остеопротегерина (OPG) увеличивается, что блокирует RANKL-опосредованную резорбцию и способствует остеогенезу в пульпе [44].

Ряд ученых утверждает, что ХБП ассоциирована со снижением количества кариозных поражений у детей, вероятно вследствие уве-

личения рН слюны, вызванного повышенным содержанием катионов аммония, полученных при распаде мочевины [40]. Но также существует и диаметрально противоположное мнение, в основе которого лежит увеличение риска развития кариеса ввиду неадекватной гигиены полости рта, наличия гипоплазии и ксеростомии у больных детей [41].

Изменения слизистой оболочки полости рта

У пациентов с ХБП наблюдается множество изменений слизистой оболочки полости рта, наиболее частыми из которых являются петирии, экхимозы и повышенная кровоточивость десен [45]. Подобные изменения индуцированы рядом факторов: снижением прочности стенок кровеносных сосудов в связи с гиперлипидемией и кальций-оксалатной преципитацией, что в свою очередь нарушает агрегацию тромбоцитов, приводя к точечным кровоизлияниям [41]. Однако геморрагические пятна могут быть неярко выраженными вследствие анемии. У пациентов с ХБП анемия связана со снижением уровня эритропоэтина, секреция которого нарушается при повреждении почек [40].

Менее распространенным, но более специфичным проявлением ХБП в полости рта является уремический стоматит. Он возникает при серьезном повреждении почек, когда азот мочевины крови достигает уровня 300 мг/мл и выше [41]. Патогенез уремического стоматита неясен. Вероятно, он обусловлен несколькими факторами: альтеративным действием солей аммония, содержание которых в слюне прямо пропорционально возрастает при уремии, действием бактериальной уреазы, продуцирующейся микробиомом полости рта, которая гидролизует соединения аммония, повышая их концентрацию в ротовой жидкости, а также геморрагическим диатезом, описанным выше [40]. Известно четыре формы уремического стоматита: язвенная, геморрагическая, псевдомембранозная (неязвенная) и гиперкератотическая [46]. Язвенная форма является наиболее распространенной. Клинически она проявляется в виде язв на слизистой оболочке полости рта разнообразной локализации. Склонность таких язв к кровоточивости указывает на геморрагическую форму уремического стоматита. Псевдомембранозная форма характеризуется болезненной диффузной эритемой, покрытой толстым слоем плотного сероватобелого фибринозного налета (псевдомембрана). Гиперкератотическая форма является наименее распространенной [40]. Она представлена множественными болезненными очагами гиперкератоза слизистой оболочки полости рта [46].

У пациентов, перенесших трансплантацию почки, нередко наблюдается волосистая лейкоплакия, вызванная приемом циклоспорина А, который является мощным иммунодепрессантом и используется для профилак-

тики реакции отторжения трансплантата. Предположительно, циклоспорин реактивирует вирус Эпштейн–Барра в базальных слоях эпителия полости рта, который активирует пролиферацию клеток, что приводит к появлению очагов гиперкератоза в виде белых несоскабливающихся пятен, локализованных преимущественно на спинке и боковых поверхностях языка [40].

Поражения слюнных желез

Чаще всего детей с ХБП беспокоит ощущение сухости полости рта [47]. Ксеростомия может быть вызвана ограниченным потреблением жидкости, приемом лекарственных средств или ротовым дыханием [40, 45]. Симптомы ксеростомии могут возникать у многих пациентов, проходящих гемодиализ. По результатам исследования С.В. Чуйкина и соавт. 84,6±5% детей с ХБП, находящихся на программном диализе, предъявляют жалобы на сухость слизистой оболочки полости рта, по сравнению с контрольной группой детей без хронических заболеваний, у которых жалобы на ксеростомию наблюдаются лишь в 3,3±3,3% случаев [48].

Предположено, что у пациентов с ХБП может быть снижена функция слюнных желез, но в некоторых исследованиях не обнаруживается значимой разницы между здоровой группой детей и группой детей с ХБП после процедуры диализа в количестве выделяемой слюны из околоушных желез [40]. Однако можно отметить значительное различие (снижение в 2 раза) скорости потока слюны околоушной слюнной железы у здоровых детей по сравнению с группой детей с ХБП перед процедурой гемодиализа.

Пациенты с ХБП могут иметь аммиакоподобный запах изо рта, что также встречается примерно у 1/3 лиц, проходящих гемодиализ. Подобные ощущения связаны с различными состояниями слизистой оболочки полости рта, среди которых можно назвать дисбактериоз, лекарственный, уремический или аммониевый стоматит. Продолжительная ксеростомия может предрасполагать к воспалению десны, вызвать трудности с речью, жеванием, дисфагию, боль в горле, также возрастает риск развития кариеса и инфекций, таких как кандидоз и острый гнойный сиаденит [40].

Заболевания пародонта

По сравнению с нормой у пациентов с ХБП отмечается повышенная кровоточивость десны, что связано с дисфункцией тромбоцитов и с приемом гепарина во время диализа у пациентов с трансплантатами [40].

У пациентов наблюдается гипертрофия десны, которая затрагивает межзубные сосочки; проявления могут становиться более обширными, с вовлечением десневого края, язычных и небных поверхностей. Данное явление объясняется побочным действием препаратов циклоспорина А или антагонистов кальциевых каналов,

которые вызывают дисбаланс между пролиферацией и апоптозом клеток десны, усиливают метаболизм фибробластов [49]. У пациентов, принимающих такролимус, отмечаются более низкие распространение и тяжесть гипертрофии десны [50]. Однако экспериментально было доказано, что этот эффект отмечается только при приеме препарата менее 90 дней.

Также среди детей с ХБП наблюдаются воспаление и нарушение зубодесневого соединения, так как при иммуносупрессивной терапии кортикостероидами и антимаболитами увеличивается рост патогенных микроорганизмов в полости рта, при микроскопическом исследовании наблюдается воспалительная инфильтрация тканей пародонта [51]. Неудовлетворительная гигиена полости рта также приводит к развитию хронического воспаления тканей. Степень поражения повышается на терминальной стадии заболевания и во время проведения диализа [44].

Профилактика и ранняя диагностика нарушений ЗЧС

В настоящее время не существует единого алгоритма профилактики нарушений ЗЧС у детей с ХБП, но ранняя диагностика основного заболевания и своевременная профилактика развития осложнений могут существенно облегчить состояние ребенка [52]. Обязательным компонентом лечебно-профилактических мероприятий является обучение пациента индивидуальной гигиене полости рта и профилактическое просвещение родителей. Во всех возрастных группах проводится санация ротовой полости, с обязательными профилактическими осмотрами у врача-стоматолога каждые 3 месяца. При симптомах ксеростомии рекомендовано применение жевательных резинок и леденцов (не содержащих сахар и ксилитол) в течение дня, или заместительная терапия в виде гелей или спреев. Ранняя диагностика и профилактическое лечение зубочелюстных аномалий предотвращает развитие миофункциональных нарушений: дыхания, глотания, жевания и речи [53].

Заключение

Врожденные уропатии представляют собой аномалии, связанные с нарушениями проходимости почечной лоханки и мочеточника, включают врожденный гидронефроз, мегауретер, первичный пузырно-мочеточниковый рефлюкс и обструктивные уропатии с распространенностью в детской популяции до 5% [54]. Самым опасным их осложнением является развитие фиброза почек на фоне персистирующей инфекции мочевой системы, поликистоза почек, синдрома миелодисплазии [55], что неизбежно приводит к развитию ХБП [56], которая достигает своей конечной стадии у 25–60% пациентов [57]. ХБП у детей приводит к морфофункциональным изменениям различных органов и тканей, в т.ч. и ЗЧС. Так, например, минеральные и костные изменения челюстей и структур ВНЧС вызывают функциональные (жевание, дыхание, глотание, речь, смыкание губ) и эстетические нарушения, которые приводят к снижению качества жизни детей. Ситуацию усугубляет неудовлетворительная гигиена полости рта, способствующая персистенции очагов хронической инфекции. Это связано с недостаточным вниманием со стороны родителей и врачей к стоматологическому здоровью ребенка во время лечения в стационаре. Необходимо участие детского врача-стоматолога, ортодонта и гнатолога в комплексном лечении пациентов с ХБП. Достижение консенсуса и принятие единого алгоритма диагностики, прогнозирования возникновения и развития патологии ЗЧС у детей с повреждением почек позволят стандартизировать и персонализировать систему лечения и профилактики данной когорты пациентов.

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансовая поддержка: авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

Morozova N.S.  0000-0002-6453-1615
Mamedov A.A.  0000-0001-7257-0991
Morozova O.L.  0000-0003-2453-1319
Maslikova E.A.  0000-0002-6875-9377
Elovskaya A.A.  0000-0002-0275-6261

Литература

1. Даминова МА. Хроническая болезнь почек у детей: этиология, классификация и факторы прогрессирования. Вестник современной клинической медицины. 2016; 9 (2): 36–41.
2. Клинические практические рекомендации KDIGO 2012 по диагностике и лечению хронической болезни почек. Нефрология и диализ. 2017; 19 (1): 22–26.
3. Isakova T, Nickolas TL, Denburg M, Yarlagadda S, Weiner DE, Gutiérrez OM, Bansal V, Rosas SE, Nigwekar S, Yee J, Kramer H. KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Am. J. Kidney Dis. 2017; 70 (6): 737–751.
4. Driieke TB, Massy ZA. Changing bone patterns with progression of chronic kidney disease. Kidney Int. 2016; 89 (2): 289–302.
5. Denburg MR, Kumar J, Jemielita T, Brooks ER, Skversky A, Portale AA, Salusky IB, Warady BA, Furth SL, Leonard MB. Fracture Burden and Risk Factors in Childhood CKD: Results from the CKiD Cohort Study. J. Am. Soc. Nephrol. 2016; 27 (2): 543–550.
6. Doscas AR, Balan M, Ciofu ML, Forna DA, Martu MC, Popescu E. Oral and Maxillofacial Manifestations of Mineral and Bone Disorders Associated with Chronic Renal Failure. REVISTA DE CHIMIE. 2017; 68 (6): 1325–1328.
7. Raubenheimer EJ, Noffke CEE, Hendrik HD. Chronic kidney disease-mineral bone disorder: an update on the pathology and cranial manifestations. J. Oral. Pathol. Med. 2015; 44 (4): 239–243.
8. Ketteler M, Elder GJ, Evenepoel P, Ix JH, Jamal SA, Lafage-Proust M-H, Shroff R, Thadhani RI, Tonelli MA, Kasiske BL, Wheeler DC, Leonard MB. Revisiting KDIGO clinical practice guideline on chronic kidney disease-mineral and bone disorder: a commentary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes controversies conference. Kidney Int. 2015; 87 (3): 502–528.
9. Kazama JJ, Matsuo K, Iwasaki Y, Fukagawa M. Chronic kidney disease and bone metabolism. J. Bone Miner. Metab. 2015; 33 (3): 245–252.

10. *Kazama JJ*. Bone histology in chronic kidney disease-related mineral and bone disorder. *Ther. Apher. Dial.* 2011; 15 (Suppl. 1): 23–25.
11. *Moorthi RN, Moe SM*. Recent advances in the noninvasive diagnosis of renal osteodystrophy. *Kidney Int.* 2013; 84 (5): 886–894.
12. *Frauscher B, Artinger K, Kirsch AH, Aringer I, Moschovaki-Filippidou F, Kátszner M, Schabhuittl C, Rainer PP, Schmidt A, Stojakovic T, Fährleitner-Pammer A, Rosenkranz AR, Eller P, Eller K*. A New Murine Model of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder. *Int. J. Endocrinol.* 2017; 2017: 1659071.
13. *Collum J, Jones RHB, Lynham A, Hirst J*. Leontiasis ossea: a presentation of hyperparathyroidism in an indigenous Australian man secondary to chronic renal failure. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2013; 71 (1): 56–61.
14. *Raubenheimer EJ, Noffke CE, Mohamed A*. Expansive jaw lesions in chronic kidney disease: review of the literature and a report of two cases. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol.* 2015; 119 (3): 340–345.
15. *Sabbagh Yves, Graciolli Fabiana Giorgeti, O'Brien Stephen, Tang Wen, dos Reis Luciene Machado, Ryan Susan, Phillips Lucy, Boulanger Joseph, Song Wenping, Bracken Christina, Liu Shiguang, Ledbetter Steven, Dechow Paul, Canziani Maria Eugenia F, Carvalho Aluizio B, Jorgetti Vanda, Moyses Rosa MA, Schiavi Susan C*. Repression of osteocyte Wnt/ β -catenin signaling is an early event in the progression of renal osteodystrophy. *Journal of Bone and Mineral. Research.* 2012; 27 (8): 1757–1772.
16. *Kobayashi Y, Uehara S, Udagawa N, Takahashi N*. Regulation of bone metabolism by Wnt signals. *J. Biochem.* 2016; 159 (4): 387–392.
17. *Mittal S, Sekhri S, Gupta D, Goyal S*. Oral manifestations of parathyroid disorders and its dental management. *Journal of Dental and Allied Sciences.* 2014; 3 (1): 34.
18. *Pontes FSC, Lopes MA, de Souza LL, Dos Santos da Mata Rezende D, Santos-Silva AR, Jorge J, da Silva WG, Pires FR, Rocha AC, de Campos WG, Caldato MCF, Martin RM, Fonseca FP, Pontes HAR*. Oral and maxillofacial manifestations of chronic kidney disease-mineral and bone disorder: a multicenter retrospective study. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol.* 2018; 125 (1): 31–43.
19. *Haroyan H, Bos A, Ginat DT*. Uremic leontiasis ossea. *Am. J. Otolaryngol.* 2015; 36 (1): 74–76.
20. *Davis EM*. Oral Manifestations of Chronic Kidney Disease and Renal Secondary Hyperparathyroidism: A Comparative Review. *J. Vet. Dent.* 2015; 32 (2): 87–98.
21. *Donoso-Hofer F, Gunther-Wood M, Romero-Romano P, Pezoa-Opazo N, Fernández-Toro MA, Ortega-Pinto AV*. Uremic leontiasis ossea, a rare presentation of severe renal osteodystrophy secondary to hyperparathyroidism. *J. Stomatol. Oral. Maxillofac. Surg.* 2018; 119 (1): 56–60.
22. *Chen NX, O'Neill KD, Allen MR, Newman CL, Moe SM*. Low Bone Turnover in Chronic Kidney Disease Is Associated with Decreased VEGF-A Expression and Osteoblast Differentiation. *Am. J. Nephrol.* 2015; 41 (6): 464–473.
23. *Alexander AJ, Jahangir D, Lazarus M, Sprague SM*. Imaging in Chronic Kidney Disease-Metabolic Bone Disease. *Semin. Dial.* 2017; 30 (4): 361–368.
24. *Shore RM, Chesney RW*. Rickets: Part II. *Pediatr. Radiol.* 2013; 43 (2): 152–172.
25. *Bover J, Ureña P, Brandenburg V, Goldsmith D, Ruiz C, DaSilva I, Bosch RJ*. Adynamic bone disease: from bone to vessels in chronic kidney disease. *Semin. Nephrol.* 2014; 34 (6): 626–640.
26. *Kazama JJ*. Chronic kidney disease and fragility fracture. *Clin. Exp. Nephrol.* 2017; 21 (Suppl. 1): 46–52.
27. *Liu W-C, Yen J-F, Lang C-L, Yan M-T, Lu K-C*. Bisphosphonates in CKD patients with low bone mineral density. *Scientific. World Journal.* 2013; 2013: 837573.
28. *Lorenz EC, Michet CJ, Milliner DS, Lieske JC*. Update on oxalate crystal disease. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2013; 15 (7): 340.
29. *Perez-Ruiz F, Castillo E, Chinchilla SP, Herrero-Beites AM*. Clinical manifestations and diagnosis of gout. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2014; 40 (2): 193–206.
30. *Yamamoto Y, Hirawa N, Yamaguchi S, Ogawa N, Takeda H, Shibuya K, Kawahara K, Kojima H, Dobashi Y, Fujita M, Azusima K, Miyazaki N, Kobayashi M, Kobayashi C, Fujiwara A, Yuto J, Saka S, Yatsu K, Toya Y, Yasuda G, Ohnishi T, Umemura S*. Long-term efficacy and safety of the small-sized β 2-microglobulin adsorption column for dialysis-related amyloidosis. *Ther. Apher. Dial.* 2011; 15 (5): 466–474.
31. *Рамеев ВВ, Козловская ЛВ*. Амилоидоз: современные методы диагностики и лечения. Эффективная Фармакотерапия. 2012; 44: 6–15.
32. *Degrassi F, Quaia E, Martingano P, Cavallaro M, Cova MA*. Imaging of haemodialysis: renal and extrarenal findings. *Insights Imaging.* 2015; 6 (3): 309–321.
33. *Matokovi D, Hašpl M, Petri P, Škorvaga S, Drkulec V, Šantak G*. The Role of Ultrasonographic Monitoring for Hip Changes in Patients with Chronic Renal Failure. In: *Hemodialysis-Different Aspects.* In Tech, 2011; 121–138.
34. *Thibedi B, Raubenheimer EJ, Noffke CEE*. Chronic kidney disease and the skeleton: Pathogenesis, complications and principles of management. *SA Orthopaedic Journal.* 2014; 13 (1): 29–33.
35. *Yu K-H, Kuo C-F, Luo S-F, See L-C, Chou I-J, Chang H-C, Chiou M-J*. Risk of end-stage renal disease associated with gout: a nationwide population study. *Arthritis Res. Ther.* 2012; 14 (2): R83.
36. *Maekawa M, Tomida H, Aoki T, Hishida M, Morinaga T, Tamai H*. Successful treatment of refractory gout using combined therapy consisting of febuxostat and allopurinol in a patient with chronic renal failure. *Intern. Med.* 2014; 53 (6): 609–612.
37. *Rho YH, Zhu Y, Zhang Y, Reginato AM, Choi HK*. Risk factors for pseudogout in the general population. *Rheumatology (Oxford).* 2012; 51 (11): 2070–2074.
38. *Hoppe B*. An update on primary hyperoxaluria. *Nat. Rev. Nephrol.* 2012; 8 (8): 467–475.
39. *Matson E, Reginato AM*. Crystalline disorders associated with renal disease including oxalate arthropathy. B: Gout and other crystal arthropathies. Elsevier-Saunders Philadelphia, 2012: 282–291.
40. *Dioguardi M, Caloro GA, Troiano G, Giannatempo G, Laino L, Petrucci M, Lo Muzio L*. Oral manifestations in chronic uremia patients. *Ren. Fail.* 2016; 38 (1): 1–6.
41. *Gupta M, Gupta M, Abhishek Null*. Oral conditions in renal disorders and treatment considerations – a review for pediatric dentist. *Saudi Dent. J.* 2015; 27 (3): 113–119.
42. *Yang C-Y, Chang Z-F, Chau Y-P, Chen A, Lee OK-S, Yang A-H*. Uremia Induces Dental Pulp Ossification but Reciprocally Inhibits Adjacent Alveolar Bone Osteogenesis. *Calcif. Tissue Int.* 2015; 97 (5): 466–475.
43. *Han XL, Liu M, Voisey A, Ren YS, Kurimoto P, Gao T, Tefera L, Dechow P, Ke HZ, Feng JQ*. Post-natal effect of overexpressed DKK1 on mandibular molar formation. *J. Dent. Res.* 2011; 90 (11): 1312–1317.
44. *Belibasakis GN, Meier A, Guggenheim B, Bostanci N*. Oral biofilm challenge regulates the RANKL-OPG system in periodontal ligament and dental pulp cells. *Microb. Pathog.* 2011; 50 (1): 6–11.
45. *Maiborodin IV, Minikeev IM, Kim SA, Ragimova TM*. Oral cavity pathology by renal failure. *Stomatologija (Mosk).* 2014; 93 (1): 72–79.
46. *Sudarshan R, Annigeri RG, Mamatha GP, Vijayabala GS*. Uremic stomatitis. *Contemp. Clin. Dent.* 2012; 3 (1): 113–115.
47. *Patil S, Khaandelwal S, Doni B, Rahuman F, Kaswan S*. Oral manifestations in chronic renal failure patients attending two hospitals in North Karnataka, India. *Oral. Health. Dent. Manag.* 2012; 11 (3): 100–106.
48. *Чуйкин С.В., Камилев Ф.Х.* Некоторые биохимические показатели ротовой жидкости у детей с хронической почечной недостаточностью до и после гемодиализа. *Практическая медицина.* 2012; 3 (58): 104–105.
49. *Pamuk Ferda, Cetinkaya Burcu Ozkan, Gulbahar Mustafa Yavuz, Gacar Ayhan, Cayr Keles Gonca, Erisgin Zuleyha, Arik Nurol*. Effects of Tacrolimus and Nifedipine, Alone or in Combination, on Gingival Tissues. *Journal of Periodontology.* 2013; 84 (11): 1673–1682.
50. *Seraj B, Ahmadi R, Ramezani N, Mashayekhi A, Ahmadi M*. Oro-dental health status and salivary characteristics in children with chronic renal failure. *J. Dent. (Tehran).* 2011; 8 (3): 146–151.
51. *Pereira-Lopes O, Sampaio-Maia B, Sampaio S, Vieira Marques P, Monteiro-da-Silva F, Braga AC, Felino A, Pestana M*. Periodontal inflammation in renal transplant recipients receiving Everolimus or Tacrolimus – preliminary results. *Oral. Diseases.* 2012; 19 (7): 666–672.
52. *Чуйкин С.В.* Стоматологический статус у детей с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе. *Стоматология детского возраста и профилактика.* 2012; 11 (3 (42)): 69–71.
53. *Чуйкин С.В., Кудашкина Н.В.* Применение жевательного фитосубстрата в профилактике и лечении стоматологических заболеваний у детей с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе. *Современные проблемы науки и образования.* 2012; 3: 71.
54. *Shaikh N, Spingarn RB, Hum SW*. Dimercaptosuccinic acid scan or ultrasound in screening for vesicoureteral reflux among children with urinary tract infections. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 7: CD010657.

55. Zieg J. Vesicoureteric reflux in children: many questions still unanswered. Cas. Lek. Cesk. 2016; 155 (3): 31–34.

56. Parmaksız G, Noyan A, Dursun H, Ince E, Anarat R, Cengiz N. Role of new biomarkers for predicting renal scarring in vesicoureteral reflux: NGAL, KIM-1, and L-FABP. Pediatr. Nephrol. 2016; 31 (1): 97–103.

57. Chertin B, Abu Arafah W, Kocherov S. Endoscopic correction of complex cases of vesicoureteral reflux utilizing Vantris as a new non-biodegradable tissue-augmenting substance. Pediatr. Surg. Int. 2014; 30 (4): 445–448.

© Николаев В.В., Солонцов Ю.Н., 2017

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-5-112-117
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-5-112-117>

В.В. Николаев^{1,2}, Ю.Н. Солонцов^{1,2}

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРИЧИНЫ РОСТА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ГИПОСПАДИИ

¹Кафедра детской хирургии ФГБОУ ВО Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, ²ФГБУ РДКБ МЗ РФ г. Москва, РФ



При гипоспадии вопросы эпидемиологии и происхождения тесно взаимосвязаны. В 1999 г. опубликованы данные о значительном увеличении частоты встречаемости заболевания с 60-го по 90-й годы прошлого столетия в ряде стран Америки, Европы и Азии. Поиск причин роста заболеваемости ведется в нескольких направлениях. Особое внимание исследователей обращено на лекарственные причины, вспомогательные репродуктивные технологии, а также экополлютанты.

Ключевые слова: эпидемиология гипоспадии, диэтилстилбэстрол, прогестины, вспомогательные репродуктивные технологии, экополлютанты.

Цит.: В.В. Николаев, Ю.Н. Солонцов. Эпидемиология и причины роста распространенности гипоспадии. Педиатрия. 2018; 97 (5): 112–117.

V.V. Nikolaev^{1,2}, Yu.N. Solontsov^{1,2}

EPIDEMIOLOGY AND CAUSES OF INCREASED PREVALENCE OF HYPOSPADIAS

¹Pediatric Surgery Department, Pirogov Russian National Research Medical University;
²Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russia

With hypospadias, issues of epidemiology and origin are closely interrelated. In 1999, data on a significant increase in the disease incidence from 60th to 90th years of the last century in a number of countries in America, Europe and Asia were published. The search for the causes of the disease incidence increase is conducted in several directions. Particular attention of researchers is drawn to medicinal causes, assisted reproductive technologies, as well as eco-pollutants.

Keywords: epidemiology of hypospadias, diethylstilbestrol, progestins, assisted reproductive technologies, eco-pollutants.

Quote: V.V. Nikolaev, Yu.N. Solontsov. Epidemiology and causes of increased prevalence of hypospadias. Pediatrics. 2018; 97 (5): 112–117.

Контактная информация:

Николаев Василий Викторович – д.м.н., проф.
каф. детской хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
МЗ РФ

Адрес: Россия, 119571, г. Москва,

Ленинский пр-кт, 117

Тел.: (916) 585-90-97,

E-mail: profnikolaev@yandex.ru

Статья поступила 25.12.17,

принята к печати 20.06.18.

Contact Information:

Nikolaev Vasilii Victorovich – MD., prof. of
Pediatric Surgery Department, Pirogov Russian
National Research Medical University

Address: Russia, 119571, Moscow,

Leninsky Prospect, 117

Tel.: (916) 585-90-97,

E-mail: profnikolaev@yandex.ru

Received on Dec. 25, 2017,

submitted for publication on Jun. 20, 2018.